

集積し、5時間後では減少していた。リンパ鞘外側のT細胞は2時間後では少数となり、48時間後では増加していた。電子顕微鏡的観察においては、アポトーシス細胞やそれらを貪食した macrophage が認められた。今回の結果から、重症熱傷後早期より多数のB細胞がアポトーシスなどにより著明に減少し、48時間後頃よりT細胞とともに再生所見を呈することが証明された。

4. A-kinase anchoring protein AKAP220 binds to glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β) and mediates protein kinase A-dependent inhibition of GSK-3 β

(A-kinase anchoring protein AKAP220 は glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β) と結合し、protein kinase A による GSK-3 β の活性を制御する)

丹治 知恵

展開医科学専攻病態制御医科学講座 (分子内科学)

Glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β) は EGF やインスリン、Wnt 等の細胞外刺激によりその活性が制御され、種々の細胞機能を制御する。GSK-3 β は PKA, PKB, PKC, p90Rsk 等によりリン酸化されることでその活性が抑制されるが、シグナルを選択的に獲得する仕組みは明らかではない。本研究では GSK-3 β に伝えられるシグナル伝達の選択性及び特異性の仕組みを明らかにするために GSK-3 β と結合する蛋白質のスクリーニングを行い、A-kinase anchoring protein (AKAP) 220 を同定した。PC12 細胞において内在性の AKAP220 は GSK-3 β や PKA, 1型蛋白質脱リン酸化酵素 (PP1) と複合体を形成した。AKAP220 の C 末端側で GSK-3 β は結合し、これは PKA や PP1 の結合部位とは異なっていた。また、ジブチル cAMP あるいはカリキュリン A で細胞を処理すると GSK-3 β の活性は低下し、AKAP220 と複合体を形成している GSK-3 β の活性はさらに低下した。したがって、GSK-3 β は AKAP220 と複合体を形成することにより、その活性が PP1 と PKA により効率よく制御されることが示唆された。

5. Injectable magnetic liposomes as a novel carrier of recombinant human BMP-2 for bone formation in a rat bone defect model.

(ラット骨欠損モデルにおける骨形成のための rhBMP-2 の新しい担体である注射投与可能な磁性体リポソーム)

松尾 俊宏

展開医科学専攻病態制御医科学講座 (整形外科学)

磁場を用いることにより集積可能な液性の磁性体リポソームを Bone Morphogenetic Protein (BMP) の担体として用い、骨形成能を検討した。

10週齢 SD ラットの大腿骨に 5 mm の骨欠損を作成し、骨欠損間にネオジム磁石を留置した。各種の濃度の BMP を封入した磁性体リポソームおよびリポソームを作成し、投与時期を変え、経皮的に骨欠損間に注射投与した。経時的な X 線評価およびモデル作成後 9 週でのマイクロ CT による新生骨面積の測定、組織評価、骨強度測定を行った。

高濃度の BMP を封入した磁性体リポソームをモデル作成直後に投与した群のみ骨欠損間に架橋形成を認めた。

磁性体リポソームは注射投与可能で磁力の作用により強力な局所集積性があり、徐放性で持続的に BMP を作用させることができる。したがって BMP の担体に用いることにより、骨欠損に対し低侵襲で良好な骨新生を得ることが可能であると考えられる。

6. Clinical characteristics and pathophysiology of risk factor for severe reflux esophagitis - using a new method to assess esophageal function -

(逆流性食道炎の重症化因子の臨床的特徴とその病態 —新たな食道運動機能評価法を用いて—)

1) Clinical characteristics and natural history of patients with low-grade reflux esophagitis

(軽症型逆流性食道炎の臨床的特徴とその自然経過)

2) Evaluation of esophageal motility by endosonography using a miniature ultrasonographic probe in patients with reflux esophagitis

(逆流性食道炎患者における細径超音波プローブを用いた食道運動機能の評価)

眞部 紀明

創生医科学専攻先進医療開発科学講座 (分子病態制御内科学)

【対象と方法】対象は軽症型逆流性食道炎 (RE) と診断され、以後無治療で経過を追えた (平均5.5年) 105例であり、これらの自然経過と重症化因子について検討した。また、RE 患者 9 例と健常対象者 10 例を対象とし、細径超音波プローブ (MUP) を使用し、水 20 cc を嚥下した際の食道筋層の収縮率、壁のコンプライアンス、収縮時間について検討した。

【結果】自然経過については58.1%が同程度の内視鏡所見で経過し、31.4%が自然治癒した。一方、10.5%に悪化が見られた。重症化因子は、高齢、女性、胃粘膜萎縮がないこと、食道裂孔ヘルニアの存在、初回診断時症状、食道運動機能の低下が重要であった。MUPによる検討では、RE群は、下部食道で内輪筋の収縮率が、上部食道において縦走筋の収縮率が有意に低下していた。また収縮時間は、下部食道で有意に延長が見られた。

【結論】軽症型REの場合、すべてが治療の適応にはならず、その判断には、重症化因子の有無や食道運動機能の評価が指標になり得た。また、MUPを用いる事により、REにおける食道運動機能の特徴を断層像としてリアルタイムにかつ貫壁性に評価でき、新たな視点からREの病態を観察できる事が示唆された。

7. Utility of sonographic diagnosis in gastric diseases

(胃疾患における超音波診断の有用性)

- 1) Sonographic diagnosis of giant gastric folds
(巨大皺襞を呈する胃疾患の超音波診断)
- 2) Preoperative assessment of gastric cancer vascularity by flash echo imaging
(フラッシュエコーイメージングを用いた胃癌における腫瘍血管密度の術前評価)

岡信 秀治

創生医科学専攻先進医療開発科学講座(分子病態制御内科学)

【対象と方法】巨大皺襞を呈する胃疾患165例を対象に、通常Bモード検査で病変部の壁厚、層構造、肥厚層、エコーレベル、コンプレッシビリティについて検討した。また、進行胃癌12例を対象にFEIを用いて手術前に腫瘍のperfusionの評価を行い、その手術標本においてCD34を指標に腫瘍の微小血管密度を免疫組織学的に測定し、両者の関連について検討した。

【結果】巨大皺襞を呈する胃疾患は、各疾患群でそれぞれ特徴的なBモード像を示した。進行胃癌において手術前に測定したFEI輝度と手術標本を用いて測定した微小血管密度との間に、相関係数 $r=0.869$ 、危険度 $p=0.004$ と有意な相関関係を認めた。

【結語】通常Bモード検査でも、巨大皺襞を呈する胃疾患の鑑別診断が可能であった。FEIを用いることで、手術前に進行胃癌の悪性度評価を行うことが可能であり、治療方針の決定における有用な指標となり得ると考えられた。

8. 生体試料中薬毒物の迅速分析システム

内海 兆郎

展開医科学専攻病態情報医科学講座(法医学)

本研究は、日本中毒学会「分析委員会」が提唱した、分析結果が治療に有用とされる中毒起因物質15品目のうちテオフィリンを除外した14品目の中毒起因物質について、臨床現場で得られる少量の生体試料から、誰でも簡便かつ迅速に検査できるシステムの構築について検討した。

本システムを構築するにあたり、生体試料を分析対象として検査法のなかった有機リン系農薬、アセトアミノフェンについては独自に検査法を開発した。環境検査用に市販されている検出キットは生体試料に適用できるように一部改良し検討した。その結果、市販されている5種の検出キット、独自に開発した2種の検出キットと2種の反応系によって、尿および血清試料1 mlから14品目の中毒起因物質を1名の検査者が2時間で推定できた。また、実際の中毒4例に本システムを用いたところ、中毒起因物質の推定が可能であり、治療方針を決定するうえで有用であることが示唆された。

9. Dimerization of the Polycomb-group protein Mel-18 is regulated by PKC phosphorylation

(ポリコム蛋白 Mel-18 の二量体形成は PKC のリン酸化により制御されている)

藤崎 成至

創生医科学専攻探索医科学講座(免疫学)

ポリコム遺伝子産物はポリコム複合体を形成し、標的遺伝子の転写抑制状態を維持することが報告されている。

ポリコム複合体はEed, Ezh, YY1などを含むclass I複合体とM33, Mph1/Rae28, Bmi-1, Mel-18などを含むclass II複合体がある。このうち、class II複合体のM33, Mph1/Rae28やBmi-1はそれぞれホモダイマーを形成することが報告されている。

今回、Mel-18が他のclass II複合体構成因子同様、ホモダイマー形成能があるかin vitro pull-down assayを行い、Mel-18がホモダイマー形成能があることを明らかにした。さらに、COS-7細胞内でタグ付きMel-18を発現させ、Mel-18ホモダイマーが形成されることを確認した。このホモダイマー形成にRING-fingerと α -helix構造が必要であることを明らかにした。また、Mel-18はPKC存在化ではホモダイマー形